

寄生虫学

1 構成員

	平成17年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	0人（0人）
助手（うち病院籍）	2人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	0人（0人）
研究生	1人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	1人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	6人

2 教官の異動状況

- 寺田 護（教授）（H8. 4. 1～現職）
 石井 明（助教授）（H9. 5. 1～現職）
 記野 秀人（助手）（S53. 6. 16～現職）
 鈴木 亨（助手）（H15. 4. 1～現職）

3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成16年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	3編（0編）
そのインパクトファクターの合計	1.00
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1編（1編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0編（0編）
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Ishih A, Suzuki T, Hasegawa T, Kachi S, Wang H-H, Terada M: *In vivo* evaluation of

combination effects of chloroquine with cepharanthin or minocycline hydrochloride against blood-induced chloroquine-resistant *Plasmodium berghei* NK65 infections. Trop Med Hlth 32 : 15-19, 2004.

2. Ishih A, Nagata T, Kobayashi F, Miyase T, Terada M : Cytokine and antibody production during the course of resolution in *Plasmodium yoelii* 17XL-infected BALB/c mice treated with febrifugine and isofebrifugine mixture from leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *Otaksa*. Parasitol Res 94 : 176-182, 2004.

インパクトファクターの小計 [1.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Hayati NMI, Kino H, Chan BTE, Norhayati M, Sulaiman O, Marwi MA, Nor Afandy H, Anisah N : A comparative study of diagnostic techniques for staining intestinal protozoa. Tropical Biomedicine 21 : 51-55, 2004.

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 石井 明 : 糞便検査と尿検査 プライマリケアのための寄生虫症および動物媒介疾患 治療 86 : 36-40, 2004.

インパクトファクターの小計 [0.00]

4 特許等の出願状況

	平成16年度
特許取得数 (出願中含む)	0件

5 医学研究費取得状況

	平成16年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (30万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	2件 (130万円)

(1) 文部科学省科学研究費

寺田 護 (分担者) 基礎研究 (B) (2) 「食事制限に対する馴化過程：脳内ホルモンの動向」 30万円 代表者 中村晴信 公衆衛生学助手380万円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	0件	0件
(3) 学会座長回数	0件	0件
(4) 学会開催回数	0件	1件
(5) 学会役員等回数	0件	5件
(6) 一般演題発表数	2件	

(1) 国際学会等開催・参加

4) 一般発表

口頭発表

ポスター発表

1. Suzuki T, Ishih A, Kino H, Terada M : Chromosomal regions controlling resistance to *Hymenolepis diminuta* infections in rat. Fortieth Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Program, December 2005, Kyoto.
2. Ishih A, Suzuki T, Terada M : Effects of chloroquine treatment against *Plasmodium berghei* NK65 infection in ICR mice. Fortieth Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Program, December 2005, Kyoto.

(2) 国内学会の開催・参加

4) 座長をした学会名

静岡県寄生虫症研究会第9回研究総会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

寺田 護 日本寄生虫学会 評議員
 寺田 護 日本寄生虫学会 教育委員会委員
 寺田 護 日本臨床寄生虫学会 評議員
 寺田 護 日本薬理学会 評議員
 石井 明 日本寄生虫学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

- ・寺田 Parasitol. Int. 4回 (Japan, Elsevier)
- ・石井 Acta Tropica 2回 (Sweden)
 Bioresource Technology 1回 (India)
- ・記野 J. Parasitol. 1回 (Canada)

9 共同研究の実施状況

	平成16年度
(1) 国際共同研究	2件
(2) 国内共同研究	8件
(3) 学内共同研究	2件

(1) 国際共同研究

- 1) 王 焯輝（中國醫藥學院）抗マラリア薬の開発とマラリア治療法の研究
- 2) 天野皓昭・Mkoji M. Gerald（ケニア中央研究所）ケニア原産植物由来成分の抗マラリア作用の検索とマラリア治療法の研究

(2) 国内共同研究

- 1) 宮瀬敏男（静岡県立大学薬学部）抗マラリア薬の開発とマラリア治療法
- 2) 小林富美恵（杏林大学医学部），宮瀬敏男（静岡県立大学薬学部）マウスマラリア感染における宿主の免疫応答と感染防御機構
- 3) 大野民生，西村正彦（名古屋大学医学部）コスタリカ住血線虫感染に対する宿主感受性／抵抗性の遺伝的解析
- 4) 大野民生，西村正彦（名古屋大学医学部），森政之（信州大学医学部）マウスマラリア原虫感染に対する宿主抵抗性遺伝子の染色体マッピング
- 5) 内川隆一（京都府立医科大学）蠕虫類混合感染に対するラット腸管粘膜免疫
- 6) 濱田篤郎，奥沢英一（海外勤務健康管理センター），中村文規（昭和大学医学部）異形吸虫類に関する虫種鑑別プライマーの開発
- 7) 大石久二，鈴木沙衣子，石黒 満（静岡県予防医学協会），嶋津 武（長野県短期大学）浜名湖周辺地域における異形吸虫類の感染状況に関する研究
- 8) 鈴木沙衣子，大石久二，石黒 満（静岡県予防医学協会）静岡県産アユにおける横川吸虫と宮田吸虫の寄生状況

(3) 学内共同研究

- 1) 永田 年（微生物学教室）マウスマラリア原虫感染に対する宿主の免疫応答
- 2) 高林秀次（動物実験施設）腸管寄生虫に対する排除機構の分子レベルでの解明

10 産学共同研究

	平成16年度
産学共同研究	0件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 抗マラリア薬の開発とマラリア治療法

再興感染症の第一にマラリアが挙げられる。マラリアの流行を阻止できなかった最大の原因はマラリアの特効薬であったクロロキンに耐性を示すマラリア原虫の出現と殺虫剤抵抗性の媒介蚊

の出現にある。このような状況から、新しい抗マラリア薬の開発は最優先の研究事項である。我々は、クロロキン耐性*P. berghei* NK65株感染ICRマウス系を用いて、クロロキンと薬物を併用投与しクロロキン耐性を消去する薬物を検出する研究を行っている。第1に、漢方薬・和漢薬のなかで、現在観賞用と位置付けられているアジサイ葉から抽出したアルカロイドの febrifugine がマラリア原虫のクロロキン感受性を高める作用を有することを現象的に認めた。第2に、抗生物質のミノサイクリンをクロロキンと併用することによりマラリア原虫のクロロキン感受性を高めることを in vivo 系で明らかにした。現在、その作用機序の研究を行っている。

(石井 明, 鈴木 亨, 寺田 護, 宮瀬敏男¹, 王 煌輝²) ¹静岡県立大学薬学部, ²中國醫藥學院

2. マウスマラリア感染における宿主の免疫応答と感染防御機構

マラリア感染における免疫応答やその制御機構に関与する細胞や因子についての知見は、主にネズミマラリア原虫感染マウスをモデルとして得られてきている。我々の教室では、*Plasmodium yoelii* 17XL株および*P. berghei* NK65株感染に対する宿主マウスの防御免疫におけるサイトカインおよび原虫特異抗体の役割について研究を進めている。*P. yoelii* 17XL株感染に対するマウス系統の感受性を検討し、129系が抵抗性を示すことを明らかにした。抵抗性の129S1マウスに感染させると原虫感染赤血球は増加するが、ピーク後に原虫の増殖は抑制され、最終的に血液中から原虫は排除されマウスは生存する。従来*P. yoelii* 17XL株感染に自然治癒する機序に関しての報告はなく、このマウスが示す抵抗性の生存にはIFN- γ /IFN- γ Rと原虫に特異的なIgG1とIgG2a が関与しているという結果を明らかにした。一方、ネズミマラリア感染にCD4⁺CD25⁺ T細胞が関与することが最近報告されており、現在*P. yoelii* 17XL株感染に自然治癒を示す129S1マウスでの免疫応答についてさらに研究を行っている。

(石井 明, 鈴木 亨, 寺田 護, 永田 年, 小林富美恵¹, 宮瀬敏男²) ¹杏林大学医学部, ²静岡県立大学薬学部

3. マウスを用いたマラリア原虫感染に対する宿主抵抗性遺伝子の染色体マッピング

寄生虫の感染動態には宿主の遺伝的要因が深く関わっている。宿主抵抗性遺伝子が単離され、塩基配列が明らかにされたのは、リーシュマニア感染に関与する*Nramp* 遺伝子である。マラリアは地球上で最も重大な原虫症であり、その感染と病態の進行に関与する遺伝的要因を解明することは新たな予防薬や治療薬の開発に結びつく。ネズミマラリア原虫 (*Plasmodium yoelii* 17XL) 感染に対して感受性を示すNC/Jic マウスと抵抗性を示す129/SvJマウスを使用し、血虫率と生死の両形質について第9番染色体 (*D9Mit14-D9Mit214*) に significant level の遺伝子座 (*Pyr*) をマップできた。他のネズミマラリア原虫感染に対する宿主抵抗性に関与する候補遺伝子の検索を行っている。

(大野民生¹, 西村正彦¹, 石井 明, 寺田 護, 森政之²) ¹名古屋大学医学部, ²信州大学医学部

4. コスタリカ住血線虫感染に対する宿主感受性／抵抗性の遺伝的解析

コスタリカ住血線虫感染マウスを用いて、寄生線虫感染時の宿主応答に関与する新規遺伝子の

単離・同定を行っている。SM/JとA/Jから作出されたF2雄マウスにコスタリカ住血線虫第3期幼虫を感染させ、感染5週後の生死を指標とした表現型を調べ、遺伝子型と表現型との連鎖解析を行い感受性遺伝子が存在する染色体領域を特定した。死亡率の差は第13, 17, 19番染色体上に存在することが証明された。第19番染色体のテロメア部に存在する遺伝子は、SM/J由来の有意な感受性遺伝子座で単独で感受性作用を発揮し、*Acsns1*と命名した。この領域には*Csf2ra*が存在しており、*Acsns1*の候補遺伝子であると思われる。さらにH2領域（マウスMHC）に存在する第17番染色体の感受性遺伝子は第13番染色体の感受性遺伝子と相互作用して作用することが判明し、それぞれ*Acsns2*, *Acsns3*と命名した。

（石井 明, 寺田 護, 大野民生¹, 西村正彦¹）¹名古屋大学医学部

5. 蠕虫混合感染に対するラット腸管粘膜免疫

寄生虫感染を受けた宿主は免疫応答を行っているにもかかわらず、寄生虫は宿主から排除されずに長期間にわたって宿主内に居続けられる。この理由として、寄生虫の巧妙なエスケープ機構の存在が考えられているが、組織非侵入性の腸管内寄生条虫ではいまだに明らかにされていない。広東住血線虫および縮小条虫にとってF344ラットは好適な終宿主であり、広東住血線虫は肺動脈内に、縮小条虫は小腸内に寄生する。予め広東住血線虫を感染させたラットに縮小条虫を追加感染すると縮小条虫の感染率が低下する。線虫と条虫との混合感染で認められる相関を生化学的・免疫学的に検討している。

（石井 明, 内川隆一¹）¹京都府立医科大学

6. 腸管寄生虫感染に対する宿主応答の分子メカニズム

縮小条虫（条虫）にとって本来ラットは好適な終宿主であるが、DA系統は感染後早期（数週間以内）に虫体を排泄する事を明らかにした。また、旋毛虫（線虫）の腸管内成虫寄生率について各種近交系ラット間で比較した結果、DA系統は他の系統に比べ、早期に虫体を排泄することが分かった。以前から腸管寄生虫に対する宿主応答（虫体の排泄）には遺伝的要因が深く関与していることから、これらの事実はDA系統が上記腸管寄生虫に対して遺伝的に強力な抵抗性因子を保有している事を示唆している。そこで、DA系統と感受性ラット系統との間で子孫を作出し、それぞれの寄生虫に対する各個体の反応性をもとに遺伝学的解析を行った結果、第9染色体上の同一領域にそれぞれ主要な抵抗性遺伝子の存在が認められた。現在、それらの位置情報に基づき、原因遺伝子の特定を試みている。

（鈴木 亨, 石井 明, 記野秀人, 寺田 護, 西川 哲, 高木久宜¹）¹日本エスエルシー株式会社

7. 異形吸虫類に関する虫種判別プライマーの開発

異形吸虫症は中間宿主である淡水魚、または汽水魚をヒトが生食することで感染する。少数感染の場合、無症状で経過することがほとんどであるが、多数寄生の場合、虫種によっては重篤な症状を引き起こすことがあるため、診断には注意を要する。一般に異形吸虫症は患者より排出された虫卵で診断されるが、異形吸虫類の虫卵の形態および大きさは互いに類似しており、確定診

断を下すには経験を要する。また、近年では国内に限らず、海外での感染症例が急増していることから、その感染予防対策を講じるためにも虫種を容易に鑑別する手法（簡易診断法）を整備することは重要な課題である。そこで、我々はゲノムDNA上のマイクロサテライト配列に注目し、独自にプライマーを設計し、PCR反応で異形吸虫類の遺伝子診断を下す方法を確立することを試みた。これまで、既知の4種の成虫に由来するゲノムDNAを用いて、作成した幾らかのプライマーについて検出力を評価した結果、少なくともこれら4虫種を確実に鑑別できるプライマーの確立に成功した。現在、他の虫種や発育段階の異なるサンプルなどを収集し、適用拡大を試みている。

（鈴木 亨，記野秀人，石井 明，寺田 護，中村文規¹，奥沢英一²，濱田篤郎²）¹昭和大学医学部医動物学，²海外勤務健康管理センター

8. 浜名湖周辺地域における異形吸虫類の感染状況に関する研究

浜名湖周辺の地域では住民から有害異形吸虫の人体感染が確認される一方で、魚類からは多様な異形吸虫類が見つかった。このことから住民の感染は単純ではないことが示唆された。そこで、湖内および流入河川の魚類における異形吸虫相を調査した。これまでのところ浜名湖産のボラから有害異形吸虫および前腸異形吸虫、周辺河川のカワムツ、ウグイから宮田吸虫、鎌状異形吸虫が確認されている。しかし、通常生食されるのはボラだけであり、その筋肉内に寄生するのは有害異形吸虫だけである。ボラにおける有害異形吸虫の感染率は極めて低く、しかも通常は生食されない幼魚からのみ見つかった。そこで集団検診で検出された陽性者の糞便中の虫卵を調べたところ、形態学的に有害異形吸虫1種の感染であることが明らかとなった。さらに陽性者およびその家族へのアンケート調査でもボラの生食と感染との有意な関係が示された。これらの結果から、この地域での異形吸虫感染は有害異形吸虫のみによるものであることが強く示唆された。今後、自然界における終宿主や第1中間宿主の調査を進め、生活環を解明することで、感染予防への方策を検討したい。

（記野秀人，大石久二¹，鈴木沙衣子¹・石黒 満¹，嶋津 武²）¹静岡県予防医学協会，²長野県短期大学

9. 静岡県産アユにおける横川吸虫と宮田吸虫の寄生状況

従来横川吸虫のタイプとされてきた宮田吸虫が独立種として記載されて以来（Saito et al., 1997），宿主特異性など多くの特徴が両種間で異なることが明らかになってきた。特に共通の宿主であるアユではメタセルカリアの寄生部位が横川吸虫では主に筋肉，宮田吸虫では鱗とされた。そこで，静岡県産アユの筋肉と鱗を別々に検査し，成虫の形態から種を同定して横川吸虫と宮田吸虫の寄生状況を調べることにした。その結果，メタセルカリア寄生率は東部と西部で高く，中部は全体に感染率，感染数ともに低かった。筋肉と鱗では予想通り筋肉で90%以上が横川吸虫，鱗では99%が宮田吸虫の寄生であった。しかし，一部の河川ではこれとは異なる傾向を示すものもあり，同一種内においても地域差のような変異があることが窺われた。同様の違いはハムスターの腸管内での成虫の分布にも見られ，寄生部位の違いが遺伝的変異に起因することが推察された。

（記野秀人，鈴木 亨，大石久二¹，鈴木沙衣子¹，石黒 満¹）¹静岡県予防医学協会

13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

従来の細胞レベルの研究で、蠕虫感染に対する宿主の制御機構は多種多様な因子が複雑に関与し制御されていることが明らかになってきた。そして、近年では遺伝学的技術の急速な開発・進歩、さらに後押しすべく主要な宿主の全ゲノム解読もほぼ完了し、こうした複雑な機構も遺伝子レベルで扱うことが可能となった。当講座では以前から原虫、線虫、糸虫感染に対する各種マウスあるいはラット系統の宿主反応性を精力的に観察・比較しており、数種の寄生虫について顕著な系統差があることを見い出してきた。系統差は未知の分子（機構）を解明する上で非常に有力な情報源であることから、これまで蓄積してきた系統差を利用し、主に遺伝学的アプローチから寄生虫に対する制御機構を分子レベルで解明することを試みている。これまでのところ、蠕虫感染においては、コストリカ住血線虫では、SM/J（感受性）とA/J（抵抗性）マウスを用いて解析を行い、第9番染色体の末端部、第13および第17番染色体上にそれぞれ主要な制御遺伝子を検出した。また、旋毛虫および縮小糸虫では、他のラット系統に比べ、特異的な虫体排除機構を有するDA系統を用いて解析を行い、第9番染色体上の中央部に強力な制御遺伝子を検出した。現在、ゲノム情報を活用し、候補遺伝子を絞り込み、原因遺伝子の特定に努めている。上述の試みは従来の寄生虫学ではほとんど進められてこなかった領域であり、今後この領域の進展に大きく貢献できるものと考えている。

14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

表現型の相違を利用し、原因遺伝子を特定する順遺伝学的アプローチはこれまでほとんど未解明であった寄生虫感染に対する宿主側の制御分子（機構）を明らかにする上で有効な手段である。当講座では、これまでマウスあるいはラットなどのモデル動物を利用して、各種寄生虫感染に対する宿主応答を観察・比較してきた経緯があり、また近年の遺伝学的技術の革新に伴い、多因子制御からなる機構の解析が容易になったことを受け、いち早く宿主側の制御機構の解明に着手した。これまでのところ、組織寄生蠕虫や腸管寄生蠕虫、また名古屋大学・信州大学などとの共同研究でマラリア原虫を対象に解析を行い、それぞれ主要遺伝子の検出に成功した。これらの結果は、いずれも各虫種に関して新たな発見であり、今後この領域をリードしていくことが期待できる。さらに、原虫、線虫、糸虫とほぼ全分類に属する寄生虫について同時に解析を進めていく戦略は、世界的に見ても希少であり、寄生虫・宿主相互関係を総合的に理解する上でも重要な立場にあるものと思われる。

15 新聞、雑誌等による報道

1. 「皮膚感染症の実態説明-浜松で県寄生虫研究会-」静岡新聞 2004年9月12日